

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-138230

(43) 公開日 平成7年(1995)5月30日

| (51) Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|------|---------|-----|--------|
| C 0 7 D 213/38 | | | | |
| A 6 1 K 31/495 | ABF | 9454-4C | | |
| | ABM | 9454-4C | | |
| | ACD | 9454-4C | | |
| | ADA | 9454-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数9 OL (全 29 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|-----------|------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願平5-283111 | (71) 出願人 | 000231394 日本商事株式会社 大阪府大阪市中央区石町2丁目2番9号 |
| (22) 出願日 | 平成5年(1993)11月12日 | (72) 発明者 | 久木 正勝 滋賀県彦根市太堂町240 |
| | | (72) 発明者 | 宗田 靖二 兵庫県神戸市東灘区本山北町4-511 |
| | | (72) 発明者 | 今堀 秀和 京都府京都市東山区本町22-499 |
| | | (72) 発明者 | 大田 洋一朗 大阪府高槻市奈佐原1-13-302-1005 |
| | | (74) 代理人 | 弁理士 青山 葆 (外1名) |

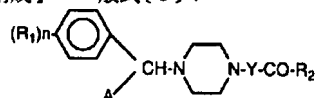
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビペラジン不飽和脂肪酸誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 抗ヒスタミン作用が弱いにも係わらず、優れた抗アレルギー作用および抗喘息作用を有し、且つ、低毒性であり、アレルギー疾患または喘息の予防、治療剤として有用な新規化合物を提供する。

【構成】 一般式〔I〕:



II

〔式中R₁はH, C₁~C₄アルキル基、C₁~C₄アルコキシ基、-CF₃, -NO₂, -NH₂等; R₂は-OH, C₁~C₈アルコキシ基、C₁~C₄アルキルアミノ基、基-O-(CH₂)_nCH₂-R₃(但しR₃は(置換)フェニル基)等; Aはフェニル基、ナフチル基、2-チエニル基、2-ピリジル基等; Yは少なくとも1個以上の二重結合または三重結合を有するC₃~C₆アルキレン基; nは0~3;をそれぞれ示す〕で示される新規なビペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理学的に許容しうる塩およびその製造法ならびに当該化

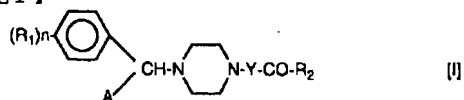
合物またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含有するアレルギー疾患治療剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式〔I〕:

【化1】



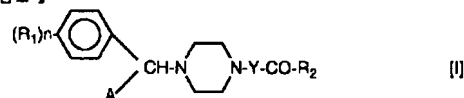
〔式中、 R_1 はH、C1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ ； R_2 は $-OH$ 、C1～C8アルコキシ基、C3～C6シクロアルキル-C1～C4アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基、C1～C4アルコキシ-C1～C4アルコキシ基、C1～C4ヒドロキシルコキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、4-N-ジフェニルメチルピペリジニルオキシ基、C1～C4アルキルアミノ基、 $-O(CH_2)_nCH_2-R_3$ 基(R_3 はフェニル環上にC1～C4アルキルアミノ基、C1～C4アルコキシ基またはメチレンジオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基)；Aはフェニル基、1または2-ナフチル基、2-チエニル基または2-ピリジル基から選ばれる芳香環基であって、これらの芳香環基は環上にC1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ または $-NHC(=O)CH_3$ から選ばれる置換基を有していてもよい；Yは少なくとも1個以上の二重結合または三重結合を有するC3～C6アルキレン基または $-CH_2CR_4=CH-$ 基(R_4 はC1～C4アルコキシ基)；nは0～3を示す。ただし、 R_1 がH、Aがフェニル基、Yが $-CH_2CH=CH-$ 基および R_2 がエトキシ基からなる化合物を除く〕で示される新規なピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項2】 Yが少なくとも1個以上のE配位の二重結合を有するC3～C6アルキレン基である請求項1に記載のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項3】 Yが少なくとも1個以上のZ配位の二重結合を有するC3～C6アルキレン基である請求項1に記載のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項4】 一般式〔I〕:

【化2】



〔式中、 R_1 はH、C1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ ； R_2 は $-OH$ 、C1～C8アルコキシ基、C3～C6シクロアルキル-C1～C4アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基、C1～C4アルコキシ-C1

2

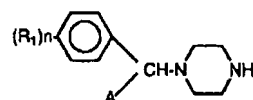
～C4アルコキシ基、C1～C4ヒドロキシルコキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、4-N-ジフェニルメチルピペリジニルオキシ基、C1～C4アルキルアミノ基、 $-O(CH_2)_nCH_2-R_3$ 基(R_3 はフェニル環上にC1～C4アルキルアミノ基、C1～C4アルコキシ基またはメチレンジオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基)；Aはフェニル基、1または2-ナフチル基、2-チエニル基または2-ピリジル基から選ばれる芳香環基であって、これらの芳香環基は環上にC1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ または $-NHC(=O)CH_3$ から選ばれる置換基を有していてもよい；Yは少なくとも1個以上の二重結合または三重結合を有するC3～C6アルキレン基または $-CH_2CR_4=CH-$ 基(R_4 はC1～C4アルコキシ基)；nは0～3を示す〕で示されるピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の1つ以上を有効成分として含有することを特徴とするアレルギー疾患治療剤。

【請求項5】 請求項2に記載のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の1つ以上を有効成分として含有することを特徴とする請求項4記載のアレルギー疾患治療剤。

【請求項6】 請求項2および3に記載のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的に許容しうる塩の1つ以上を有効成分として含有することを特徴とする気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚疾患、じん麻疹の予防薬または治療剤。

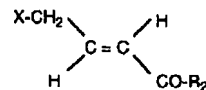
【請求項7】 一般式:

【化3】



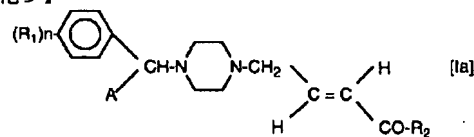
で示される化合物と、一般式:

【化4】



で示される化合物を反応させることを特徴とする、一般式:

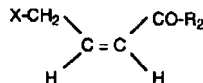
【化5】



〔上記各式中、Xは脱離基であり、 R_1 、A、 R_2 およびnは請求項1と同意義である〕で示されるピペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理的に許容しうる塩の製造法。

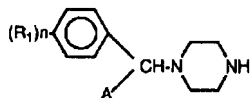
【請求項8】 一般式： $X-CH_2C\equiv CCOO-R_2$ で示される化合物をリンドラー触媒の存在下で接触還元して得られる一般式：

【化6】



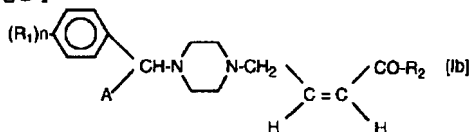
で示される化合物を、一般式：

【化7】



で示される化合物と反応させることを特徴とする、一般式：

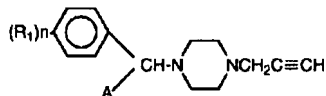
【化8】



〔上記各式中、Xは脱離基であり、 R_1 、A、 R_2 およびnは請求項1と同意義である〕で示されるピペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理的に許容しうる塩の製造法。

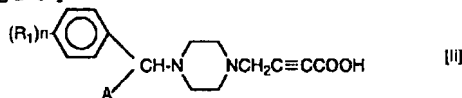
【請求項9】 一般式：

【化9】



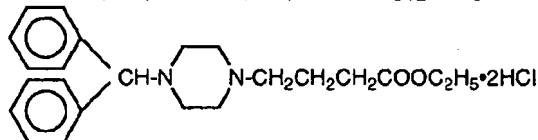
で示される化合物にアルキルリチウムの存在下で炭酸ガスを反応させて得られる一般式：

【化10】



で示される化合物を、一般式： R_5-OH

〔式中、 R_5 はメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、iso-ペンチル、sec-ペンチル、n-ヘプチル、i *



化合物A

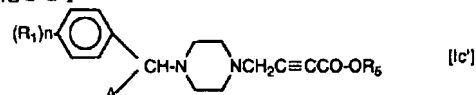
また、特開昭59-62577号に、式：

【化14】

4

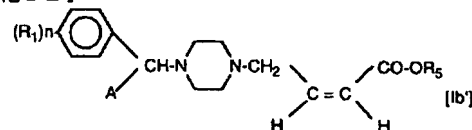
*so-ヘプチル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、エトキシプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、または $-(CH_2)_nCH_2-R_6$ 基(R_6 は3,4-メチレンジオキシフェニルまたは3,4,5-トリメトキシフェニル基、nは0~3を表す)で示される化合物と反応させて、一般式：

10 【化11】



で示される化合物を合成し、さらにリンドラー触媒の存在下で接触還元することを特徴とする、一般式：

【化12】



〔上記各式中、 R_1 、A、 R_2 およびnは請求項1と同意義である〕で示されるピペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理的に許容しうる塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

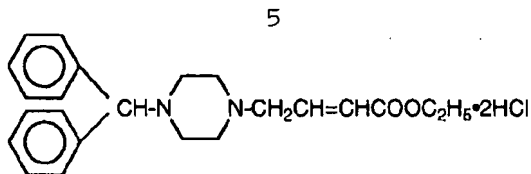
【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗ヒスタミン作用が弱いにもかかわらず優れた抗アレルギー作用を有し、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚疾患、じん麻疹等の治療剤として有用な新規ピペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理的に許容しうる塩に関するものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】従来、抗アレルギー作用、抗喘息作用等を有する化合物は、数多く知られている。本発明と類似したピペラジン誘導体としては、例えば、特開平3-246287号公開公報に、下記化合物(A)等が抗アレルギー剤および抗喘息薬として有用であると記載されているがその効力については記載されていない。

【化13】



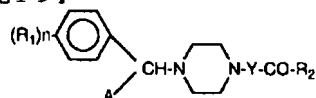
で示される4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル-(2-ブテン酸)エチルエステルが心臓血管の製薬組成物として有用であると報告されている。しかしながら、本発明化合物のような構造を有し、且つ、同一薬理作用を有するものは知られていない。

【0003】これまでに数多くの抗ヒスタミン剤が開発され、アレルギー性の皮膚疾患や鼻炎等の治療薬に用いられているが、強い抗ヒスタミン作用の副作用として、中枢抑制作用由来の眠気や鎮静等の症状を有する欠点を持っていた。これらの欠点を克服する方向で、これまで種々の研究がなされてきているが、未だ充分とは言えないのが現状である。本発明者らは、前述の事情を鑑み鋭意研究した結果、優れた抗アレルギー作用を有し、対照薬に比べて抗ヒスタミン作用が弱く、且つ既存薬に比べて低毒性であり、合成が極めて容易である新規なピペラジン不飽和脂肪酸誘導体を見出し、本発明を完成した。

【0004】

【発明の構成】すなわち、本発明のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体は、次の一般式〔I〕：

【化15】



〔I〕

〔式中、R₁はH、C1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、-CF₃、-NO₂、-NH₂、-NHC(=O)CH₃；R₂は-OH、C1～C8アルコキシ基、C3～C6シクロアルキル-C1～C4アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基、C1～C4アルコキシ-C1～C4アルコキシ基、C1～C4ヒドロキシアルコキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、4-N-ジフェニルメチルピペラジニルオキシ基、C1～C4アルキルアミノ基、-O(CH₂)_nCH₂-R₃基(R₃はフェニル環上にC1～C4アルキルアミノ基、C1～C4アルコキシ基またはメチレンジオキシ基から選ばれる置換基を有していてもよいフェニル基)；Aはフェニル基、1または2-ナフチル基、2-チエニル基または2-ピリジル基から選ばれる芳香環基であって、これらの芳香環基は環上にC1～C4アルキル基、C1～C4アルコキシ基、ハロゲン、-CF₃、-NO₂、-NH₂または-NHC(=O)CH₃から選ばれる置換基を有していてもよい；Yは少なくとも1個以上の二重結合または三重結合を有するC3～C6アルキレン基または-CH₂CR₄=CH-基(R₄はC1～C4アルコキシ基)；nは0～3を示す〕で示される新規なピペラジン不飽和脂肪酸誘導体またはその薬理的

6

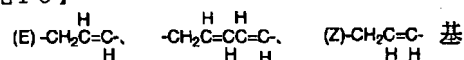
に許容しうる塩に関するものである。

【0005】本発明の前記一般式〔I〕中、R₁で示される、C1～C4アルキル基としてはメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル基；C1～C4アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ基；ハロゲンとしては塩素、臭素、フッ素、ヨウ素が挙げられる。R₂で示される、C1～C8アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、iso-プロポキシ、n-ブトキシ、iso-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、iso-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、iso-ヘキシルオキシ；C3～C6シクロアルキル-C1～C4アルコキシ基としてはシクロプロピルメチルオキシ；C3～C6シクロアルキルオキシ基としてはシクロヘキシルオキシ基；C1～C4アルコキシ-C1～C4アルコキシ基としてはメトキシエトキシ、エトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ基；C1～C₅ヒドロキシアルコキシ基としては-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂CH₂OH、-OCH₂CH(OH)CH₂OH、-OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH基；C1～C4アルキルアミノ基としてはメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、iso-プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基が挙げられる。

【0006】R₂で示される、-O(CH₂)_nCH₂-R₃中のR₃で示されるC1～C4アルキルアミノ基としてはメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、iso-プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基；C1～C4アルコキシあるいはメチレンジオキシ基で置換されていてもよいフェニル基としては3,4-メチレンジオキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル基が挙げられる。Aで示される、C1～C4アルキル基で置換されたフェニル基としてはp-メチルフェニル、m-メチルフェニル、o-メチルフェニル、p-トリフルオロメチルフェニル、m-トリフルオロメチルフェニル、o-トリフルオロメチルフェニル基；C1～C4アルコキシ基で置換されたフェニル基としてはp-メトキシフェニル、m-メトキシフェニル、o-メトキシフェニル基；ハロゲンで置換されたフェニル基としてはp-クロロフェニル、m-クロロフェニル、o-クロロフェニル基、p-フルオロフェニル、m-フルオロフェニル、o-フルオロフェニル基が挙げられる。

【0007】Yで示される、二重結合または三重結合を少なくとも1個以上有するC3～C6アルキレン基としては-CH=CH-、-CH₂C≡C-、-CH₂CH=CH-、-CH₂CH₂CH=CH-、-CH₂CH=CHCH₂-、

【化16】



が挙げられる。またYで示される-CH₂CR₄=CH-中のR₄で示されるC1～C4アルコキシ基としてはメト

7

キシ、エトキシ基が挙げられる。

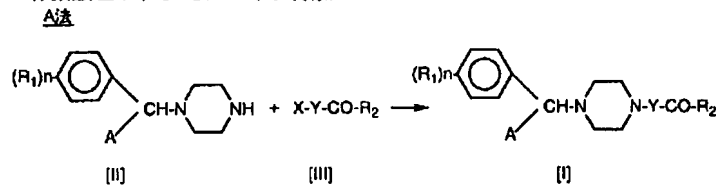
【0008】本発明の前記一般式〔I〕で示される化合物は所望に応じて薬理的に許容しうる塩に変換することも、また、生成した塩から塩基または酸を遊離させることもできる。本発明の前記一般式〔I〕で示される化合物の薬理的に許容しうる塩としては、酸付加塩もしくはアルカリ付加塩が提供され、酸付加塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、燐酸等の鉱酸塩、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸等の有機酸塩が、またアルカリ付加*

8

*塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム等の金属塩、アンモニウム塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミン、ピペリジン等の有機塩基の塩が挙げられる。

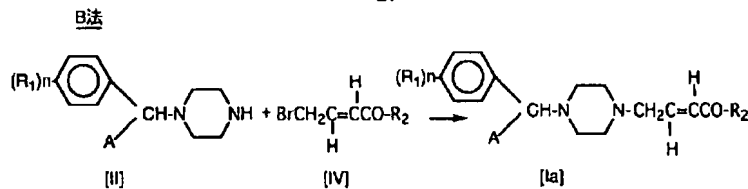
【0009】なお、一般式〔I〕において、二重結合部分に基づくE、Z配位異性体および不斉炭素原子に基づく光学異性体が存在するが、本発明はこれらの立体異性体並びにその混合物をも包含するものである。本発明の前記一般式〔I〕で示される新規なピペラジン不飽和脂肪酸誘導体は次に示す種々の方法により製造することができる。

【化17】



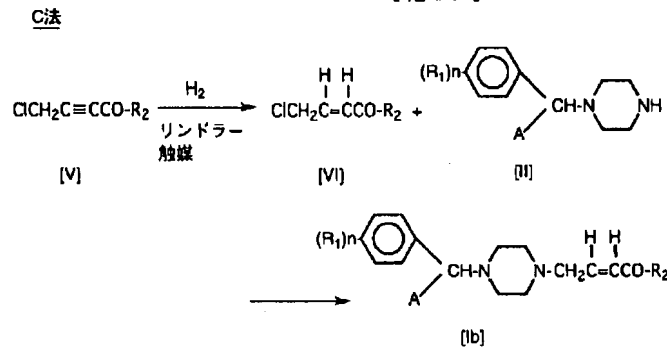
【化18】

20

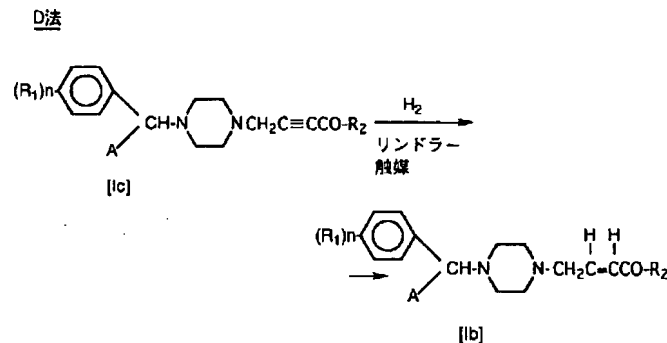


【0010】

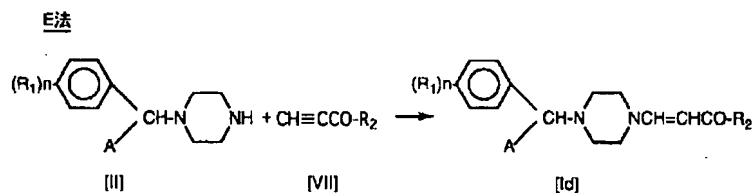
※ ※【化19】



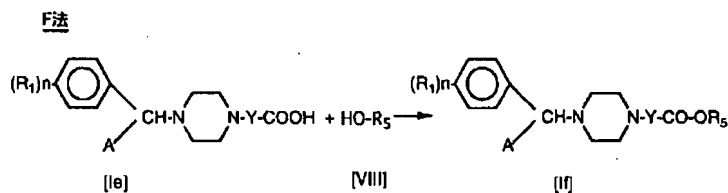
【化20】



【化21】

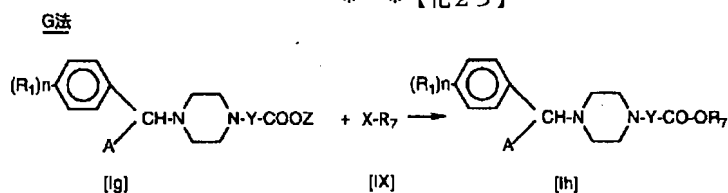


【化22】

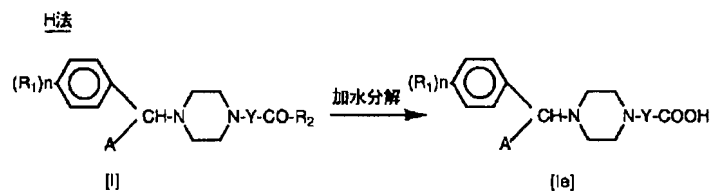


【0011】

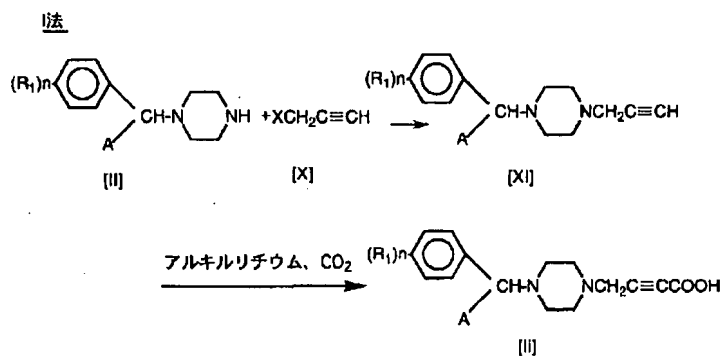
* * 【化23】



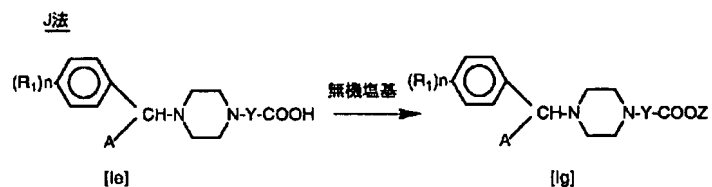
【化24】



【化25】



【化26】



上記式中、R₁、R₂、R₅、A、X、Y、およびnは前記と同意義である。

【0012】A法は、本発明の化合物【I】を製造する方※50

※法である。A法に従って、一般式【II】を有するピペラジン誘導体に、一般式【III】で示されるハロゲン化合物を、無溶媒あるいは溶媒中、脱酸剤としての塩基の存

11

在下で反応させることにより、化合物(I)を製造することができる。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。また、脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基として

【0013】B法は、本発明の化合物(Ia)を製造する方法である。B法に従って、一般式(II)を有するビペラジン誘導体に、一般式(IV)で示されるE配位のハロゲン化合物を、無溶媒あるいは溶媒中、脱酸剤としての塩基の存在下で反応させることにより、化合物(Ia)を製造することができる。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。また、脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0014】C法は、本発明の化合物(Ib)を製造する方法である。C法に従って、第一工程として一般式(V)を有するハロゲン化ブチン酸誘導体をリンドラー(Lindlar)触媒の存在下で接触還元することにより、一般式(VI)を有するZ配位のハロゲン化ブテン酸誘導体を製造する。本製造法において還元反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム等の無極性溶媒が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。本製造法において使用される水素ガスの圧力は、常圧から10気圧までの範囲である。

【0015】第二工程として一般式(VI)で示されるZ配位のハロゲン化合物と一般式(II)を有するビペラジン誘導体を、無溶媒あるいは溶媒中、脱酸剤としての塩基の存在下で反応させることにより化合物(Ib)を製造

12

することができる。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。また、脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0016】D法は、本発明の化合物(Ib)を製造する方法である。D法に従って、一般式(III)で示される化合物をリンドラー触媒の存在下で接触還元することにより、化合物(Ib)を製造することができる。本製造法において還元反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム等の無極性溶媒が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。本製造法において使用される水素ガスの圧力は、常圧から10気圧までの範囲である。

【0017】E法は、前記一般式(II)で示される化合物のうち、Yが-CH=CH-である化合物(Id)を製造する方法である。E法に従って、一般式(II)を有するビペラジン誘導体に一般式(VII)で示されるプロピオール酸誘導体を無溶媒あるいは溶媒中で反応させることにより、化合物(Id)を製造することができる。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0018】F法は、本発明の化合物(Ic)を製造する方法である。F法に従って、一般式(III)で示されるビペラジン誘導体またはその酸付加塩と一般式(VIII)で示されるヒドロキシ誘導体を脱水剤としての酸の存在下で反応させることにより、化合物(Ic)を製造することができる。式(VIII)中、R₅はメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、iso-ペンチル、sec-ペンチル、n-ヘプチル、iso-ヘプチル、シクロプロピルメチ

13

ル、シクロヘキシル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、エトキシプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、または $-(CH_2)_nCH_2-R_6$ 基(R_6 は3,4-メチレンジオキシフェニルまたは3,4,5-トリメトキシフェニル基、 n は0~3)を表す。

【0019】反応方法としては、一般式[Ie]とヒドロキシ誘導体の過剰を用いるか、1~2モル当量のヒドロキシ誘導体とその縮合反応を阻害しない無極性溶媒を用いて反応させることができる。本製造法において縮合反応に使用される無極性溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等のベンゼン系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、エチルエーテル、iso-プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、およびジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。本製造法において縮合反応に使用される脱水剤としての酸としては、稀硫酸、濃硫酸、乾燥塩酸ガス等を用いることができる。

【0020】G法は、本発明の一般式[Ih]で示される化合物を製造する方法である。G法に従って、一般式[Ig]を有するピペラジン誘導体に一般式[IX]で示されるハロゲン化アルキル誘導体を無溶媒あるいは溶媒中で反応させることにより、化合物[Ih]を製造することができる。式[Ig]中、Zはナトリウム、カリウム、カルシウム等を、式[IX]中、Xは塩素、臭素、ヨウ素； R_7 はメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、n-ペンチル、iso-ペンチル、sec-ペンチル、n-ヘプチル、iso-ヘプチル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシエチル、エトキシプロピル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチルまたは $-(CH_2)_nCH_2-R_6$ 基(R_6 は3,4-メチレンジオキシフェニルまたは3,4,5-トリメトキシフェニル基、 n は0~3)を表す。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム等の無極性溶媒が挙げられ、また、反応は室温から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。

【0021】H法は、一般式[I]で示される化合物のうち、 R_2 が-OHである化合物[Ie]の製造法である。H法に従って、一般式[I]中、 R_2 がC1~C4ア

14

ルキル基である化合物を、無溶媒あるいは溶媒中酸または塩基で加水分解することにより、化合物[Ie]を製造することができる。本製造法において、加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸等が、また、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等が、反応溶媒としては水、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、反応は、0℃から100℃の範囲で行われる。

【0022】I法は、本発明の化合物[Ii]を製造する方法である。I法に従って、第一工程として、一般式[II]を有するピペラジン誘導体に一般式[X]で示されるハロゲン化プロピンを、無溶媒あるいは溶媒中、脱酸剤としての塩基の存在下で反応させることにより、一般式[XI]で示されるプロピニルピペラジン誘導体を製造する。本製造法において縮合反応に使用される有機溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、メタノール、エタノール、iso-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下から溶媒の還流温度までの範囲で行われる。また、脱ハロゲン化水素剤として使用される塩基としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン等が挙げられる。第二工程として、一般式[XI]を有するプロピニルピペラジン誘導体にC1~C4アルキルリチウム、または第二級アミンのリチウムアミドをアルゴンガス、または窒素ガス気流下、無極性溶媒中で反応させ、得られた反応混合物に更に炭酸ガスを反応させることにより化合物[Ii]を製造することができる。

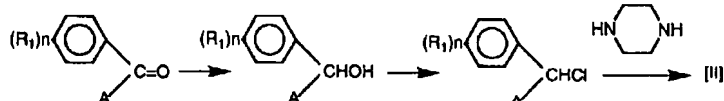
【0023】本製造法におけるC1~C4アルキルリチウムとしては、メチルリチウム、エチルリチウム、n-プロピルリチウム、iso-プロピルリチウム、n-ブチルリチウム、iso-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムが挙げられる。また、第二級アミンのリチウムアミドとしては、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。本製造法において縮合反応に使用される無極性溶媒としては、反応を阻害しない限りいかなるものでもよく、例えば、n-ヘキサン、エチルエーテル、iso-プロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の非プロトン性無極性溶媒等が挙げられ、また、反応は冷却下、好ましくは-78℃から室温の範囲で行われる。

【0024】J法は、本発明の化合物[Ig]を製造する方法である。J法に従って、一般式[Ie]を有するピペラジン誘導体に無機塩基を反応させることにより、化合物[Ig]を製造することができる。一般式[Ig]

15

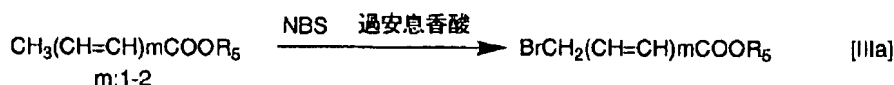
中、Zはナトリウム、カリウム、カルシウム等を示す。本製造法において反応に使用される無機塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、酸性炭酸カリウム、酸性炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム等が挙げられる。

【0025】前記本発明化合物の製造法において出発原*



一般式【II】(およびそれに含まれる下記式【II Ia】)で示される化合物は、一部を除き、例えばジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソシエティ(Journal of American Chemical Society)第73巻、309 ※

1法



【化29】

2法



上記第1法における式【II Ia】中、R₅は前記に同じものを表し、また第2法中、Qはメタノール、エタノール、n-プロパノール、iso-プロパノール、n-ブタノール、iso-ブタノール、sec-ブタノール、n-ペンタノール、iso-ペンタノール、sec-ペンタノール、n-ヘプタノール、iso-ヘプタノール、シクロプロピルメタノール、シクロヘキサノール、メトキシエタノール、メトキシプロパノール、エトキシエタノール、エトキシプロパノール、2-ヒドロキシエタノール、3-ヒドロキシプロパノール、4-ヒドロキシブタノール、5-ヒドロキシペンタノール、2,3-ジヒドロキシプロパノール、またはHO(CH₂)_nCH₂-R₆基(R₆およびnは前記に同じ)などのアルコール類またはアンモニア、メチルアミン、エチルアミン、n-プロピルアミン、iso-プロピルアミンなどのアミン類を表す。

【0026】本発明の前記一般式【I】で示される新規なビペラジン不飽和脂肪酸誘導体およびその薬理的に許容しうる塩は、抗ヒスタミン作用が弱いにも係わらず、抗アレルギー作用に優れており、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚疾患、じん麻疹等の治療剤として有用である。しかも、本発明の化合物は抗菌作用も合わせ有しており、アレルギー性疾患、とくにアトピー性皮膚炎では、その病状が、通常、赤斑、掻痒、崩壊、湿潤、感染、重症化と進行して行くため、抗菌作用を合わせ有する本発明の化合物は抗アレルギー剤として、臨床上きわめて有用である。本発明化合物を薬剤と★50

16

*料として用いられる前記一般式【II】で示される化合物は、一部を除き、例えばジャーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンス(Journal of Pharmaceutical Science)第67巻、900頁、1978年等に記載される化合物であり、次の反応式で示される方法により製造することができる。

【化27】

※1頁、1951年等に記載される化合物であり、次の反応式で示される方法により製造することができる。

【化28】

★して使用する際の投与形態としては、経口、非経口のいずれにおいても投与できる。経口投与剤の剤型としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤およびシロップ剤等が挙げられ、非経口投与剤の剤型としては、例えば、注射剤、噴霧剤、点眼剤、貼付剤および坐剤等が挙げられる。これらの製剤の調製には薬理的、製剤学的に許容しうる添加物を加えることができ、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤および色素等が用いられる。

【0027】経口剤においては、賦形剤として、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース等；崩壊剤、崩壊補助剤として、カルボキシメチルセルロース、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム等；結合剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン等；滑沢剤として、ステアリン酸マグネシウム、タルク；コーティング剤として、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等が使用できる。一方、注射剤においては、水性あるいは用時溶解形注射剤を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤として、注射用水、生理食塩液、プロピレングリコール等；等張化剤として、ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等；pH調整剤として、無機酸、有機酸または無機塩基、有機塩基等の製剤用成分を使用できる。本発明化合物の治療患者への投与量は、経口投与で通常成人の場合1日0.1mg〜300mgであるが、

年齢、症状等により適宜増減することができる。

【0028】

【実施例】以下に参考例および実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

4-ブロモブテン酸iso-プロピルアミドの製造

i) 4-ブロモブテン酸: 10.57g (0.055モル) の4-ブロモブテン酸エチルエステルの20ml 無水エタノール溶液を-15℃に冷却し、攪拌下、20ml 10の5N-KOH水溶液を徐々に滴下し、1.5時間攪拌する。更に0℃で2時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、残渣をエーテルで洗浄し、水層を、冷却下、10%稀硫酸で酸性とし、エーテルで抽出、乾燥し、溶媒を留去し、残留物に無水硫酸マグネシウムを添加後、温リグロインで震振し、上澄みをデカント分取する。この操作を数回繰り返し、全てを合わせ冷却し、目的物のプリズム状晶、融点63-69℃、収量3.4g (37.5%) を得る。

NMR δ (CDCl₃) ppm 3.91-4.25 (m, 2H)、5.80-6.33 (d, J=15Hz, 1H)、6.82-7.41 (m, 1H)、9.55 (s, 1H)。

質量分析 EI-MS m/z 164 (M⁺)

CI-MS m/z 165 (M⁺+1)。

【0029】ii) 4-ブロモブテン酸クロライド: 8.46g (0.051モル) の4-ブロモブテン酸の15ml 無水クロロホルム溶液を冷却下、5.4ml (0.077モル) の塩化チオニルを滴下し、1.5時間加熱還流する。反応混合物を減圧蒸留し、目的物の黄色油状物、沸点82-87℃/21mmHg、収量4.16g (49%) を得る。

iii) 4-ブロモブテン酸iso-プロピルアミド: 0.83g (0.013モル) のiso-プロピルアミン、1.9ml (0.013モル) のトリエチルアミン、4ml 無水クロロホルム溶液に氷冷下、25g (0.014モル) の4-ブロモブテン酸クロライドの8ml 無水クロロホルム溶液を徐々に適下し、室温で5時間加熱還流する。反応液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム) に付し、目的物の淡黄白色プリズム状晶、融点67-70℃、収量2.04g (76.4%) を得る。

【0030】参考例2

[(4-アセトアミノフェニル) フェニルメチル] ピペラジンの製造

i) 4-アセトアミノベンゾフェノン: 10g (0.051モル) の4-アミノベンゾフェノンと当モルのトリエチルアミンを50ml 無水クロロホルムに懸濁させ、氷冷下4.4g (0.056モル) の塩化アセチルの

20ml 無水クロロホルム溶液を滴下し、そのまま室温で一晩攪拌する。反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、13.81g (定量的) の淡黄色結晶を得る。得られる粗結晶を酢酸エチルエステルから再結晶し7.87g (64.5%)、融点142-148℃の目的物を得る。

ii) 4-アセトアミノベンズヒドロール: 7.87g (0.033モル) の4-アセトアミノベンゾフェノンを無水エタノールに懸濁させ、当モルの水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ加え室温で3.5時間攪拌する。反応終了後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルエステルに溶解、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、目的物の4-アセトアミノベンズヒドロール8.15g (定量的)、融点126-132℃の淡黄色結晶を得る。

【0031】iii) (4-アセトアミノフェニル) フェニルメチルクロリド: 1.2g (0.005モル) の4-アセトアミノベンズヒドロールを無水クロロホルムに溶解し氷冷下0.55ml (0.0075モル) の塩化チオニルを滴下し1.5時間還流する。反応終了後、溶媒を留去し、未精製のまま次の反応に使用する。

iv) [(4-アセトアミノフェニル) フェニルメチル] ビペラジン: 2.58g (0.03モル) の無水ビペラジンと当モルのトリエチルアミンを12ml 無水クロロホルムに懸濁させ、氷冷下1.29g (0.005モル) の4-アセトアミノベンズヒドロールクロリドの13ml 無水クロロホルム溶液を滴下し、そのまま室温で一晩攪拌する。反応終了後、反応液を水洗し、5%塩酸で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、1.47g (95%) の濃黄色アモルファスの目的物を得る。

NMR δ (CDCl₃) ppm 2.07 (s, 3H)、2.18-3.25 (m, 9H)、4.20 (s, 1H)、6.95-7.68 (m, 9H)、8.02 (s, 1H)。

質量分析 EI-MS m/z 309 (M⁺)

CI-MS m/z 310 (M⁺+1)。

【0032】参考例3

6-ブロモ-2,4-ヘキサジエン酸エチルエステルの製造

32.4g (0.23モル) のソルビン酸エチルエステル、40.6g (0.228モル) のN-ブロモスクシンイミド(NBS)と0.53gの過酸化ベンゾイルを140mlのベンゼンに懸濁させ20時間還流する。反応溶液を冷却後水洗し、ベンゼン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチルエステル: ヘキサン=1:50) に付し、10.45g (26.8%) の淡黄色油状物を得る。

19

NMR δ (CDCl₃) ppm 1.15-1.50 (t, J=6.6 Hz, 3H)、3.97-4.45 (m, 4H)、5.80-6.49 (m, 3H)、7.05-7.53 (m, 1H)。

質量分析 EI-MS m/z 218 (M⁺)

CI-MS m/z 219 (M⁺+1)。

【0033】参考例4

1-(ジフェニルメチル)-4-(2-プロピニル)ピペラジンの製造

2.52 g (0.010 mol) の1-(ジフェニルメチル)ピペラジンおよび1.01 g (0.010 mol) のトリエチルアミンを40 ml のメタノールに溶解させ、室温下で1.19 g (0.010 mol) の3-ブロモ-1-プロピンを加える。反応溶液を4時間還流し、冷後濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解し水洗する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン)に付し、目的画分を濃縮し、得られた粗結晶を2-プロパノールで再結晶し、1.67 g (58%)、融点88-90℃の目的物を得る。

NMR δ (CDCl₃) ppm 2.22 (t, J=2.4 Hz, 1H)、2.35-2.64 (m, 8H)、3.25 (d, J=2.4 Hz, 2H)、4.23 (s, 1H)、7.10-7.51 (m, 10H)。

質量分析 EI-MS m/z 290 (M⁺)

CI-MS m/z 291 (M⁺+1)。

【0034】参考例5

1-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-(2-プロピニル)ピペラジンの製造

14.3 g (0.050 mol) の1-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジンおよび5.56 g (0.055 mol) のトリエチルアミンを200 ml のベンゼンに溶解させ、氷冷下で6.54 g (0.055 mol) の3-ブロモ-1-プロピンを加える。反応溶液を1時間還流させ、冷後濃縮し、残渣をジクロロメタンに溶解させて水洗する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=50:1)に付し、13.6 g (84%)の黄色油状物として目的物を得る。

NMR δ (CDCl₃) ppm 2.18 (t, J=2.4 Hz, 1H)、2.34-2.58 (m, 8H)、3.20 (d, J=2.4 Hz, 2H)、4.12 (s, 1H)、7.02-7.35 (m, 9H)。

【0035】実施例1(A法)

4-[4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステル・2塩酸塩(化合物番号5)の製造

4.3 g (0.015 mol) の1-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジンを40 ml のベンゼンに懸濁させ、

20

5.01 g (0.02 mol) の4-ブロモクロトン酸エチルと当モルのトリエチルアミンを加え、5時間還流する。反応液を冷却、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:メタノール=10:1)に付し、4.67 g (78.1%)の黄色油状物を得る。得られる油状物を塩酸メタノール(16%)により塩酸塩とし、得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、融点191-196℃、収量2.84 g (47.5%)で目的物を得る。

【0036】実施例2(B法)

(E)-4-[4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステル・2塩酸塩(化合物番号83)の製造

28.5 g (0.25 mol) の(E)-2-ブテン酸エチルエステル、44.5 g (0.25 mol) のN-ブロモスクシンイミド、0.1 g の過酸化ベンゾイル、および100 ml の乾燥ベンゼンの混合物を6時間還流させる。冷後濾過し、濾液を0.5%硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で続けて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮する。得られる残留物を蒸留することにより、沸点84-85℃/10 mmHg、29.8 g (62%)の(E)-4-ブロモ-2-ブテン酸エチルエステルを得る。次に、8.6 g (0.03 mol) の1-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジンを50 ml のベンゼンに懸濁させ、6.36 g (0.033 mol) の(E)-4-ブロモ-2-ブテン酸エチルエステルと当モルのトリエチルアミンを加え、1時間還流する。反応液を冷却、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=30:1)に付し、得られる黄色油状物を塩酸メタノール(16%)により塩酸塩とし、得られる粗結晶を2-プロパノールから再結晶させ、融点196-200℃、収量5.76 g (41%)で目的物を得る。

【0037】実施例3(C法)

(Z)-4-[4-[4-(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステル・マレイン酸塩(化合物番号95)の製造

14.6 g (0.1 mol) の4-クロロ-2-ブチン酸エチルエステルを100 ml のアセトンに溶解させ、1.1 g のリンドラー触媒存在下、18時間1 atmの水素圧力下常温において接触水素化還元反応を行う。反応終了後、濾過し、濾液を濃縮させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン:アセトン=30:1)に付し、(Z)-4-クロロ-2-ブテン酸エチルエステル4.98 g を無色油状物として得る。この化合物は、これ以上精製せずに次の反応に用いる。この化合物1.48 g (0.01 mol) および1.43 g (0.005 mol) の1-(4-クロロベンズヒ

21

ドリル) ピペラジンを30mlのベンゼンに溶解させ、1.01g(0.01モル)のトリエチルアミンおよび1滴のDMF存在下、12時間還流させる。冷後濾過し、濾液を濃縮させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=50:1)に2回付し、0.43gの黄色油状物を得る。この化合物を常法によりマレイン酸塩とし、酢酸エチルエステル/メタノールで2回再結晶させることにより、融点164-166℃、白色結晶の目的物を0.09g得る。

【0038】実施例4(D法)

(Z)-4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステル・マレイン酸塩(化合物番号95)の製造

2.41g(0.0067モル)の4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステルを50mlのアセトンに溶解させ、0.16gのリンドライ触媒の存在下、1atmの水素圧力下、常温で接触水素化還元反応を行う。7時間後に反応を終了させ、反応溶液を濾過し、濾液を濃縮させ、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン:メタノール=50:1)に付し、淡黄色油状物を得る。このものを常法によりマレイン酸塩とし、酢酸エチルエステル/メタノールで2回再結晶させることにより、融点164-166℃、0.81g(26%)の目的物を得る。

【0039】実施例5(E法)

3-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-プロパン酸エチルエステル(化合物番号1)の製造

2.87g(0.01モル)の1-(4-クロロベンズヒドリル)ピペラジンを7mlのエタノールに溶解し、氷冷下1.29g(0.013モル)のプロピオール酸エチルと7mlのエタノール混液を滴下する。しばらく放置し析出してくる結晶を濾取し2.5g(65.8%)の白色結晶を得る。得られる粗結晶をエタノールから再結晶し融点106-108℃、収量1.95g(51.3%)で目的物を得る。

【0040】実施例6(F法)

4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸iso-プロピルエステル・2塩酸塩(化合物番号7)の製造

1g(0.003モル)の4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸を100mlのiso-プロパノールに溶解し、氷冷下1mlの濃硫酸を滴下し一晩還流する。溶媒を少量残して減圧留去し、残渣に水を加え炭酸ナトリウムで中和しエーテルで抽出する。エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し、1.1g(定量的)の淡黄色油状物を得る。得られる油状物を塩酸メタノール溶液

22

(9.9%)により塩酸塩とし、得られる粗結晶をエタノールから再結晶し融点195-199℃、収量0.71g(64.5%)で無色針状晶の目的物を得る。

【0041】実施例7(G法)

4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸3-ヒドロキシプロピルエステル・2塩酸塩(化合物番号17)の製造

1.17g(0.003モル)の4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸ナトリウム塩を15mlの無水エタノールに溶解し0.27ml(0.003モル)の3-ブromo-1-プロパノールを加え70時間還流した。溶媒留去した後残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗、乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:メタノール=50:1)に付し、0.32g(25%)の黄色油状物を得る。得られる油状物を塩酸メタノール(9.9%)により塩酸塩とし、0.28g(21.9%)で淡黄色アモルファスの目的物を得る。

【0042】実施例8(H法)

4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸(化合物番号56)の製造

4.4g(0.012モル)の4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸エチルエステルを43mlの5%塩酸に溶解し、2.5時間還流する。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でPH7.2に調整しクロロホルムで抽出する。クロロホルム層は無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム:メタノール=10:1)に付し、1.68g(42%)の白色結晶を得る。得られる粗結晶をメタノールから再結晶し融点108-110℃、収量1.07g(26.7%)で目的物を得る。

【0043】実施例9(I法)

4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]-2-ブチン酸(化合物番号57)の製造

1.45g(0.005モル)の1-(ジフェニルメチル)-4-(2-プロピニル)ピペラジンを50mlの無水エーテルに溶解させ、窒素置換下-78℃においてn-ブチルリチウム・n-ヘキサン溶液(1.6M)を3.8ml(0.006モル)滴下する。30分間そのまま攪拌後、炭酸ガスを過剰量注入させ、ゆっくり室温まで昇温させる。30mlの水を注意深く加え、エーテルで洗浄後、水層を分取する。水層を10%塩酸水溶液で弱酸性にし、ジクロロメタンで2回抽出する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、有機層を濃縮し、残渣をエタノール-メタノール混合溶媒で再結晶させることにより融点112-115℃、0.82g(49%)、白色プリズム晶の目的物を得る。

【0044】実施例10(J法)

50

4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸・ナトリウム塩(化合物番号60)の製造

0.2g(0.0005モル)の4-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]-2-ブテン酸を8mlのエタノールに加熱溶解し、冷却後当モルの水酸化ナトリウムのエタノール溶液2mlを*

* 濾紙を通して滴下する。溶媒を留去することで融点214-222℃、収量0.23g(定量的)の白色結晶を得る。

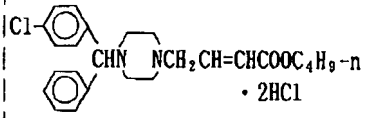
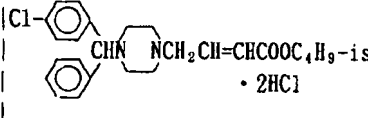
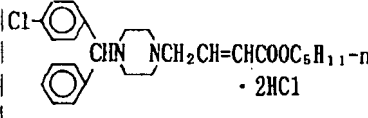
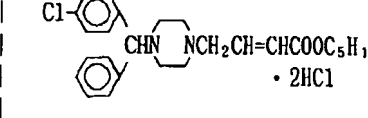
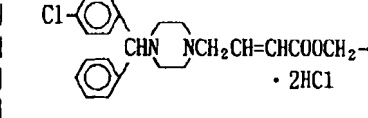
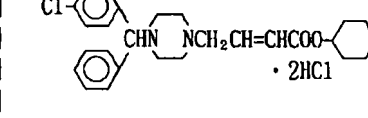
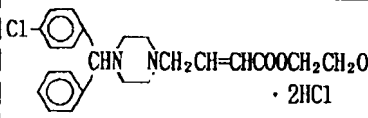
【0045】前記実施例に記載した方法と同様な方法を用い、次の表に示す化合物を製造する。

【表1】

| 化合物 No | 構造式 | 融点 (℃) 再結晶 溶媒 | H' NMR | 質量 分析値 Clm/z Elm/z |
|-----------|-----|------------------------|---|-----------------------------------|
| 1 | | 106-108 EtOH | 1.1-1.35(t, 3H), 2.25-2.6(m, 4H), 3.05-3.4(m, 4H), 3.9-4.35(d, 2H), 4.2(1H, S), 4.5-4.8(d, 1H), 7.1-7.55(m, 10H) | 384 385 |
| 2 | | 171-175 EtOH | 2.45(s, 8H), 3.0-3.3(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.25(s, 1H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.5-7.1(m, 1H), 7.1-7.6(m, 10H) | 350 351 |
| 3 | | 170-175 EtOH | 1.1-1.4(t, 3H), 2.95(s, 8H), 3.05-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(q, 3H), 5.85-6.15(d, 1H), 5.7-7.2(m, 1H), 7.2-7.6(m, 10H) | 364 365 |
| 4 | | 147-151 EtOH | 2.45(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.7-7.1(m, 1H), 7.1-7.5(m, 9H) | 384 385 |
| 5 | | 191-196 EtOH | 1.2-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.3(d, 2H), 4.05-4.45(q, 3H), 5.85-6.25(d, 1H), 6.6-7.1(m, 1H), 7.15-7.60(m, 9H) | 399 (M ⁺ +1) 399 |
| 6 | | 186-189 iso-PrOH | 0.8-1.05(t, 3H), 1.5-2.0(m, 2H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(t, 1H), 5.8-6.1(m, 1H), 6.5-7.5(m, 9H) | 412 413 |
| 7 | | 172-176 MeOH | 1.1-1.4(t, 6H), 2.5(s, 8H), 3.05-3.30(d, 2H), 4.25(s, 1H), 4.85-5.30(m, 1H), 5.75-6.15(d, 1H), 6.7-7.15(m, 1H), 7.35(m, 9H) | 412 413 |

25

26

| 化合物 No | 構造式 | 融点 (°C) 再結晶 溶媒 | H' NMR | 質量 分析値 CI _{m/z} EI _{m/z} |
|-----------|---|-------------------------|--|---|
| 8 |  • 2HCl | 170-175 iso-PrOH | 0.8-2.0(m, 7H), 2.45(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(t, 2H), 4.3(s, 1H), 5.8-6.1(m, 1H), 6.6-7.5(m, 10H) | 426 427 |
| 9 |  • 2HCl | 132-137 iso-PrOH | 0.9-1.0(d, 6H), 1.5-2.1(m, 1H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 3.85-4.0(d, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.1(m, 1H), 6.7-7.5(m, 9H) | 426 427 |
| 10 |  • 2HCl | 154-159 iso-PrOH | 0.9-2.0(m, 9H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.1(d, 2H), 4.0-4.3(t, 2H), 4.3(s, 1H), 5.7-6.0(m, 1H), 6.5-7.5(m, 9H) | 440 441 |
| 11 |  • 2HCl | 130-135 iso-PrOH | 0.9-1.0(d, 6H), 1.5-2.0(m, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(t, 2H), 4.3(s, 1H), 5.8-6.05(m, 1H), 6.6-7.5(m, 9H) | 440 441 |
| 12 |  • 2HCl | 125-130 iso-PrOH | 0.2-1.5(m, 5H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 3.95-4.05(d, 2H), 4.3(s, 1H), 5.9-6.2(m, 1H), 6.7-7.5(m, 10H) | 424 425 |
| 13 |  • 2HCl | 146-152 iso-PrOH | 1.0-2.1(m, 10H), 2.2(s, 1H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.25(d, 2H), 4.2(s, 1H), 5.7-6.2(d, 1H), 6.1-7.0(m, 1H), 7.1-7.6(s, 9H) | 452 453 |
| 14 |  • 2HCl | 124-128 iso-PrOH | 2.5(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.4(s, 3H), 3.5-3.8(m, 2H), 4.1-4.3(m, 3H), 5.8-7.5(m, 11H) | 428 429 |

【0047】

* * 【表3】

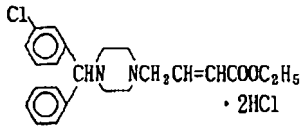
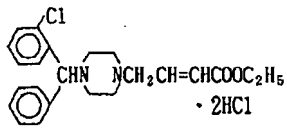
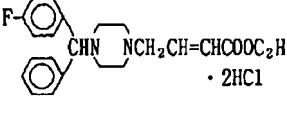
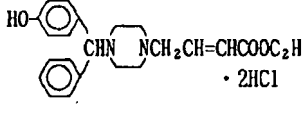
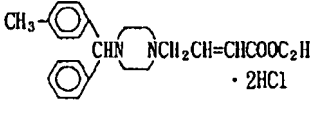
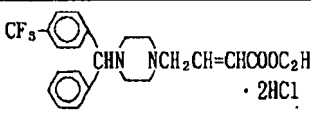
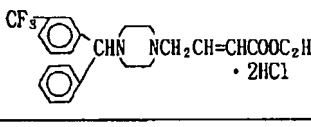
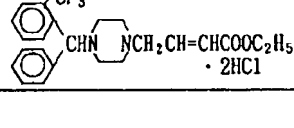
27

28

| 化合物 No | 構造式 | 融点 (°C) 再結晶 溶媒 | H' NMR | 質量 分析値 Cl _m /z EI _m /z |
|-----------|---|-------------------------|---|---|
| 15 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ $\cdot 2\text{HCl}$ | 123-128 iso-PrOH | 1.0-1.3(t, 3H), 2.4(s, 3H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.3-3.8(m, 4H), 4.1-4.3(m, 3H), 5.8-7.5(m, 11H) | 442 443 |
| 16 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ $\cdot 2\text{HCl}$ | --- | 1.25-1.7(m, 2H), 2.4-2.95(m, 8H), 3.25-3.5(d, 2H), 4.2-4.6(m, 3H), 6.0-6.4(d, 1H), 6.7-7.1(m, 1H), 7.3-7.7(m, 9H) | 414 415 |
| 17 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ $\cdot 2\text{HCl}$ | --- | 1.75-2.25(m, 2H), 2.3-3.35(m, 8H), 3.1-3.35(d, 2H), 3.6-3.9(t, 2H), 4.2-4.5(m, 3H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.55-7.1(m, 1H), 7.1-7.6(m, 9H) | 428 429 |
| 18 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOO}(\text{CH}_2)_4\text{OH})_2$ $\cdot \text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ | 153-157 AcOEt | 1.6-1.7(m, 4H), 2.42(s, 8H), 3.0-3.15(d, 2H), 3.4(t, 2H), 4.1(t, 2H), 4.18(s, 1H), 5.9(d, 1H), 6.62-6.8(m, 1H), 7.03-7.35(m, 9H) | --- |
| 19 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCOOCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ $\cdot 2\text{HCl}$ | 130-135 iso-PrOH | 1.1-1.35(t, 3H), 2.4(s, 8H), 3.1-3.4(d, 2H), 4.0-4.4(q, 2H), 4.2(s, 1H), 4.55(s, 2H), 5.8-7.5(m, 11H) | 456 457 |
| 20 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCOOCH}_3)_2$ $\cdot \text{HCl}$ | 125-128 | 2.39-2.62(m, 8H), 3.42(s, 2H), 3.74(s, 3H), 4.20(s, 1H), 7.10-7.40(m, 9H) | 382 383 |
| 21 | $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCOOC}_2\text{H}_5)_2$ $\cdot \text{HCl}$ | 122-125 | 1.30(t, 3H), 2.42-2.70(m, 8H), 3.48(s, 2H), 4.25(q, 2H), 4.36(s, 1H), 7.15-7.48(m, 9H) | 396 397 |

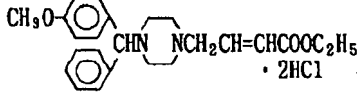
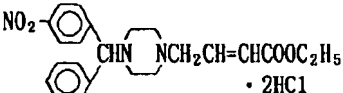
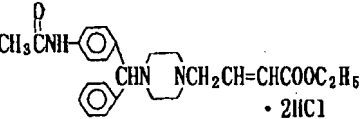
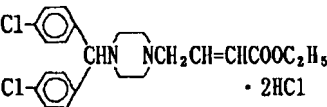
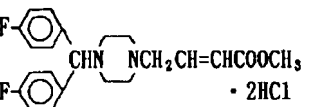
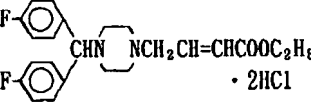
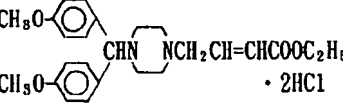
【0048】

* * 【表4】

| 化合物 No | 構造式 | 融点 (℃) 再結晶 溶媒 | H' NMR | 質量 分析値 CI _{m/z} EI _{m/z} |
|-----------|--|--------------------------|--|---|
| 22 |  <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccccc2N3CCCCC3C=C(C(=O)OCC)Cl</chem> • 2HCl | 182-186 EtOH/ MeOH | 1. 1-1.55(t, 3H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3. 2(d, 2H), 3. 95-4. 4(m, 3H), 5. 7-6. 1(d, 1H), 6. 5- 7. 5(m, 10H) | 398 399 |
| 23 |  <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccccc2N3CCCCC3C=C(C(=O)OCC)Cl</chem> • 2HCl | 181-186 EtOH | 1. 1-1. 4(t, 3H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3. 2(d, 2H), 3. 9-4. 3(q, 2H), 4. 75(s, 1H), 5. 65-6. 1 (d, 1H), 7. 1-7. 4(m, 10H) | 398 399 |
| 24 |  <chem>Fc1ccc(cc1)-c2ccccc2N3CCCCC3C=C(C(=O)OCC)Cl</chem> • 2HCl | 185-189 | 1. 1-1. 35(t, 3H), 2. 2(s, 8H) 2. 9-3. 1(d, 2H), 3. 8-4. 2(q, 3H), 5. 6-6. 0(d, 1H), 6. 5- 7. 0(m, 1H), 7. 1-7. 4(m, 9H) | 382 383 |
| 25 |  <chem>Oc1ccc(cc1)-c2ccccc2N3CCCCC3C=C(C(=O)OCC)Cl</chem> • 2HCl | 170-175 | 1. 1-1. 4(t, 3H), 2. 5(s, 8H), 3. 0-3. 2(d, 2H), 4. 0-4. 4(m, 3H), 5. 8-7. 5(m, 11H) | — — |
| 26 |  <chem>Cc1ccc(cc1)-c2ccccc2N3CCCCC3C=C(C(=O)OCC)Cl</chem> • 2HCl | 161-164 EtOH | 1. 15-1. 45(t, 3H), 2. 25(s, 3 H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3. 2(d, 2 H), 4. 0-4. 4(q, 2H), 4. 2(s, 1H), 5. 8-6. 15(d, 1H), 6. 7- 7. 5(m, 10H) | 378 379 |
| 27 |  <chem>C(F)(F)Fc1ccc(cc1)-c2ccccc2N3CCCCC3C=C(C(=O)OCC)Cl</chem> • 2HCl | 206-210 EtOH | 1. 15-1. 5(t, 3H), 2. 5(s, 8H), 3. 1-3. 3(d, 2H), 4. 0-4. 5(q, 2H), 4. 35(s, 1H), 5. 8-6. 2 (d, 1H), 6. 7-7. 2(m, 1H), 7. 2 -7. 7(m, 9H) | — 433 |
| 28 |  <chem>C(F)(F)Fc1ccc(cc1)-c2ccccc2N3CCCCC3C=C(C(=O)OCC)Cl</chem> • 2HCl | 193-196 EtOH | 1. 3-1. 6(t, 3H), 2. 6(s, 8H), 3. 2-3. 45(d, 2H), 4. 1-4. 5(m, 3H), 5. 8-6. 3(d, 1H), 6. 6-7 . 1(m, 1H), 7. 2-7. 9(m, 9H) | 432 433 |
| 29 |  <chem>C(F)(F)Fc1ccc(cc1)-c2ccccc2N3CCCCC3C=C(C(=O)OCC)Cl</chem> • 2HCl | 98-102 | 1. 1-1. 5(t, 3H), 2. 4(s, 8H), 3. 0-3. 3(d, 2H), 3. 9-4. 4(q, 2H), 4. 7(s, 1H), 5. 7-6. 1(d, 1H), 6. 7-8. 2(m, 10H) | 432 433 |

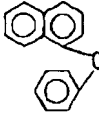
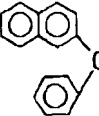
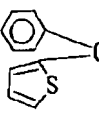
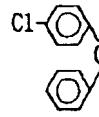
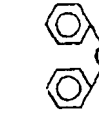
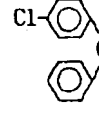
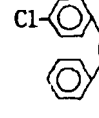
31

32

| 化合物 No | 構造式 | 融点 (℃) 再結晶 溶媒 | H' NMR | 質量 分析値 CI ^{m/z} EI ^{m/z} |
|-----------|---|------------------------|--|---|
| 30 |  <chem>COc1ccc(cc1)-c2ccccc2C(=N)N3C=CC(=O)OCC3.Cl</chem> • 2HCl | 181-185 EtOH | 1.1-1.4(t, 3H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.75(s, 3H), 4.0-4.4(q, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.15(d, 1H), 6.5-7.5 (m, 10H) | --- |
| 31 |  <chem>[O-][N+](=O)c1ccc(cc1)-c2ccccc2C(=N)N3C=CC(=O)OCC3.Cl</chem> • 2HCl | 135-140 | 1.15-1.4(t, 3H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.95-4.4 (q, 3H), 5.7-6.1(d, 1H), 6.6 5-7.1(m, 1H), 7.25(s, 5H), 7.4-7.7(d, 2H), 8.0-8.2(d, 2H) | 409 410 |
| 32 |  <chem>CN(C)c1ccc(cc1)-c2ccccc2C(=N)N3C=CC(=O)OCC3.Cl</chem> • 2HCl | 148-153 | 1.1-1.5(t, 3H), 2.1(s, 3H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.3(d, 2H), 3.9-4.45(m, 3H), 5.7-6.2(d, 1H), 6.4-7.0(m, 1H), 7.0- 7.8(m, 10H) | 421 422 |
| 33 |  <chem>Clc1ccc(cc1)-c2cc(Cl)ccc2C(=N)N3C=CC(=O)OCC3.Cl</chem> • 2HCl | 212-217 EtOH | 1.15-1.45(t, 3H), 2.45(s, 8H), 3.05-3.3(d, 2H), 4.0- 4.45(q, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8 -6.2(d, 1H), 6.7-7.2(m, 1H), 7.3(s, 8H) | 432 433 |
| 34 |  <chem>Fc1ccc(cc1)-c2cc(F)ccc2C(=N)N3C=CC(=O)OC3.Cl</chem> • 2HCl | 171-175 EtOH | 2.45(s, 8H), 3.05-3.25(d, 3H), 3.7(s, 3H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.1(d, 1H), 6.8-7.5(m, 9H) | 386 387 |
| 35 |  <chem>Fc1ccc(cc1)-c2cc(F)ccc2C(=N)N3C=CC(=O)OCC3.Cl</chem> • 2HCl | 196-199 EtOH | 1.2-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.3(d, 2H), 4.0-4.5(q, 3H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.8- 7.6(m, 9H) | 400 401 |
| 36 |  <chem>COc1ccc(cc1)-c2cc(OC)ccc2C(=N)N3C=CC(=O)OCC3.Cl</chem> • 2HCl | 164-169 EtOH | 1.15-1.5(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.05-3.25(d, 2H), 3.75(s, 6H), 4.0-4.45(q, 2H), 4.2(s, 1H), 5.8-6.2(d, 1H), 6.7-7 .5(m, 9H) | --- |

【0050】

* * 【表6】

| 33 | | 34 | | |
|-----------|--|---------------------------|--|---|
| 化合物 No | 構造式 | 融点 (℃) 再結晶 溶媒 | H' NMR | 質量 分析値 CI _{m/z} EI _{m/z} |
| 37 |  • 2HCl | 176-179 iso-PrOH | 1.1-1.35(t, 3H), 2.5(s, 8H) 3.05-3.15(d, 2H), 4.0-4.3(q, 2H), 5.0(s, 1H), 5.8-6.1(d, 1H), 6.7-8.5(m, 13H) | 414 415 |
| 38 |  • 2HCl | 155-161 iso-PrOH | 1.05-1.3(t, 3H), 2.4(s, 8H) 3.0-3.2(d, 2H), 3.95-4.35(q, 2H), 4.35(s, 1H), 5.75-6.1(d, 1H), 5.7-7.1(m, 1H), 7.1-7.9(m, 12H) | 414 415 |
| 39 |  • 2HCl | 160-163 iso-PrOH | 1.32-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H) 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(q, 2H), 4.65(s, 1H), 5.8-6.0(d, 1H), 6.7-7.5(m, 9H) | 370 371 |
| 40 |  • 2HCl | 137-142 | 2.2-2.7(m, 8H), 3.6-3.8(m, 8H), 4.2(s, 1H), 5.15(s, 1H), 7.0-7.5(m, 9H) | 414 415 |
| 41 |  • 2HCl | 177-181 EtOH | 1.0-1.3(t, 3H), 2.35(s, 8H) 2.9-3.1(d, 2H), 3.9-4.3(q, 3H), 5.55-5.90(d, 1H), 6.0-7.05(m, 3H), 7.05-7.5(m, 1H) | 390 391 |
| 42 |  • HOOCCH=CHCOOH | 192-194 AcOEt/ MeOH | 2.15-2.75(m, 8H), 2.95-3.3(d, 2H), 3.7(s, 3H), 4.35(s, 1H), 5.75-6.5(m, 3H), 7.0-7.65(m, 10H)(DMSO-d ₆) | 410 411 |
| 43 |  • 2HCl | 162-167 EtOH | 1.1-1.4(t, 3H), 2.9(s, 8H) 3.0-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(m, 3H), 5.65-6.0(d, 1H), 6.0-7.2(m, 3H), 7.2-7.45(m, 10H) | 424 425 |

* * 【表8】

37

38

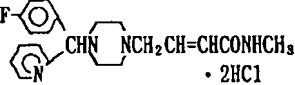
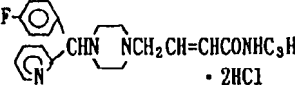
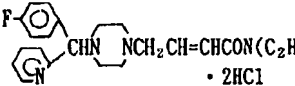
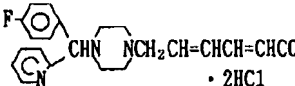
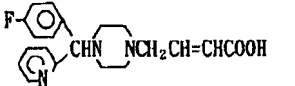
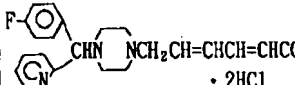
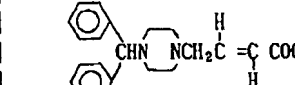
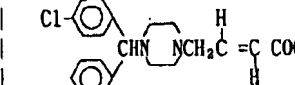
| 化合物 No | 構造式 | 融点 (°C) 再結晶 溶媒 | H' NMR | 質量 分析値 CI m/z EI m/z |
|-----------|-----|---------------------------|--|-------------------------------|
| 51 | | 155-158 AcOEt/ MeOH | 0.7-1.15(d, 6H), 1.3-1.8(m, 3H), 2.65(s, 8H), 3.2-3.5(d, 2H), 3.9-4.35(q, 3H), 5.7(-6.75(m, 3H), 7.0-7.7(m, 10H) | 466 467 |
| 52 | | 200-203 AcOEt/ MeOH | 1.12-1.45(t, 3H), 2.4(s, 8H), 2.93-3.2(d, 2H), 3.91-4.4(m, 3H), 5.6-5.9(d, 1H), 5.95-6.8(m, 3H), 6.93-7.45(m, 10H) | 424 425 |
| 53 | | 191-193 AcOEt/ MeOH | 1.12-1.5(t, 3H), 2.25(s, 3H), 2.68(s, 8H), 3.15-3.5(d, 2H), 3.9-4.45(q, 3H), 5.5-6.9(m, 3H), 6.9-7.75(m, 10H) | 404 405 |
| 54 | | 180-183 AcOEt | 1.1-1.5(t, 3H), 2.45(s, 8H), 2.85-3.4(d, 2H), 3.95-4.4(m, 3H), 5.6-6.85(m, 3H), 6.9-7.75(m, 10H) | 458 459 |
| 55 | | 150-156 EtOH | 1.1-1.4(t, 3H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 4.0-4.3(q, 3H), 5.65-5.9(d, 1H), 6.0-7.1(m, 3H), 7.1-7.4(m, 9H) | 426 427 |
| 56 | | 108-112 MeOH | 1.8-2.7(m, 8H), 2.8-3.3(m, 2H), 4.1(s, 1H), 5.5-6.7(m, 2H), 6.8-7.7(m, 10H) (DMSO-d6) | 336 337 |
| 57 | | 112-115 EtOH/ MeOH | 2.4-2.72(m, 8H), 3.5(s, 2H), 4.32(s, 1H), 6.54(s, 1H), 7.1-7.5(m, 10H) | --- 333 (M*-1) |
| 58 | | 109-113 MeOH | 2.0-2.8(m, 8H), 3.1(s, 2H), 4.05(s, 1H), 5.6-6.2(d, 1H), 6.4-6.8(m, 1H), 6.8-7.3(m, 9H) (CD3OD+CDCl3) | 370 371 |

【0053】

* * 【表9】

| 化合物 No | 構造式 | 融点 (℃) 再結晶 溶媒 | H ¹ NMR | 質量 分析値 C[m/z] E[m/z] |
|-----------|-----|------------------------------|--|--------------------------------|
| 59 | | 75-80 | 2.3-3.0(m, 8H), 3.2-3.6(m, 2H), 4.3(s, 1H), 5.75-6.2(d, 1H), 6.4-7.8(m, 10H) | 404 405 |
| 60 | | 213-221 | 1.5-3.25(m, 10H), 4.05(s, 1H), 5.65-7.7(m, 11H) (D ₂ O) | --- |
| 61 | | 196-209 | 1.2-3.4(m, 10H), 3.6-3.95(m, 1H), 5.6-8.0(m, 11H) (D ₂ O) | --- |
| 62 | | 127-130 | 2.50-2.74(m, 8H), 3.54(s, 2H), 4.34(s, 1H), 6.84(m, 1H), 7.24-7.54(m, 9H) | 324 324 (-CO ₂) |
| 63 | | 178-180 CHCl ₃ | 2.4-3.6(m, 8H), 3.65-4.1(d, 2H), 4.45(s, 1H), 5.7-6.7(m, 3H), 6.8-7.65(m, 10H) (DMSO-d ₆ +CDCl ₃) | 396 397 |
| 64 | | --- | 1.15-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.0-4.4(q, 2H), 4.5(s, 1H), 5.8-8.6(m, 11H) | 365 366 |
| 65 | | --- | 1.1-1.4(t, 3H), 2.4(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.9-4.3(q, 2H), 4.35(s, 1H), 5.7-6.05(d, 1H), 6.6-7.6(m, 9H), 8.3-8.5(d, 1H) | 399 400 |
| 66 | | 86-91 | 1.15-1.4(t, 3H), 2.5(s, 8H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.02-4.39(q, 2H), 4.48(s, 1H), 5.85-8.6(m, 10H) | 383 384 |

* * 【表11】

| 4 3 | | 4 4 | | |
|-------------------|---|------------------------|---|---|
| 化 合 物 No | 構 造 式 | 融点 (℃) 再結晶 溶媒 | H' NMR | 質量 分析値 CI _{m/z} EI _{m/z} |
| 75 |  • 2HCl | 87-91 | 2.5(s, 8H), 2.8-3.0(d, 3H), 3.1-3.2(d, 2H), 4.5(s, 1H), 5.5-8.6(m, 11H) | 368 369 |
| 76 |  • 2HCl | 74-79 | 1.1-1.2(d, 6H), 2.45(s, 8H), 3.0-3.2(d, 2H), 3.9-4.4(m, 1H), 4.4(s, 1H), 5.5-8.6(m, 11H) | 396 397 |
| 77 |  • 2HCl | 66-69 | 1.0-1.5(t, 6H), 2.5(s, 8H), 3.0-3.6(m, 6H), 4.45(s, 1H), 6.2-8.6(m, 10H) | 410 411 |
| 78 |  • 2HCl | 95-99 | 1.15-1.4(t, 3H), 2.45(s, 8H), 3.15-3.25(d, 2H), 4-4.4(q, 2H), 4.4(s, 1H), 5.65-8.5(m, 12H) | 409 410 |
| 79 |  • 2HCl | 164-167 | 2.55(s, 8H), 3.1-3.39(m, 2H), 4.48(s, 1H), 5.8-8.75(m, 10H) (CDCl ₃ +CD ₃ OD) | 355 356 |
| 80 |  • 2HCl | 117-120 | 2.65(s, 8H), 3.25(m, 2H), 4.45(s, 1H), 5.75-8.5(m, 12 H) | 381 382 |
| 81 |  • 2HCl | 185-191 iso-PrOH | 1.24(t, 3H), 2.48(s, 8H), 3.12(dd, 2H), 4.2(q, 2H), 4.22(s, 1H), 5.9(d, J=15, 1H), 6.68-7.02(m, 1H), 7.05-7. 42(m, 10H) | 364 364 |
| 82 |  • 2HCl | 140-145 iso-PrOH | 2.37(s, 8H), 2.92-3.25(d, 2 H), 3.74(s, 3H), 4.15(s, 1H), 5.67-6.05(d, J=15, 1H), 6.44-6.9(m, 1H), 6.95-7.45 (m, 9H) | 384 385 |

| 45 | | 46 | | |
|-------------------|-------|---------------------------|---|-----------------------------|
| 化 合 物 No | 構 造 式 | 融点 (℃) 再結晶 溶媒 | H' NMR | 質量 分析値 CIn/z EIn/z |
| 83 | | 196-200 iso-PrOH | 1.26(t, 3H), 2.48(s, 8H), 3.12(d, 2H), 4.14(q, 2H), 4.24(s, 1H), 5.96(d, J=15, 1H), 6.72-7.00(m, 1H), 7.12 -7.50(m, 9H) | 398 399 |
| 84 | | 170-172 AcOEt | 1.24(t, 3H), 2.48-2.8(m, 8H), 3.32(d, 2H), 4.14(q, 2H), 4.25(s, 1H), 5.98(d, J=15, 1H), 6.68(s, 2H), 7.11-7.4 (m, 9H) | 398 399 |
| 85 | | 161-164 AcOEt/ MeOH | 1.25(t, 3H), 2.66(bs, 4H), 3.15(bs, 4H), 3.80(d, 2H), 4.10(q, 2H), 4.30(s, 1H), 6. 02(d, J=15, 1H), 6.10(s, 2H), 6.50-6.80(m, 1H), 7.00-7. 40(m, 9H) | 399 399 |
| 86 | | 180-185 iso-PrOH | 0.73-1.12(d, 6H), 1.41-1.8 7(m, 2H), 2.4(s, 8H), 2.95-3 2(d, 2H), 3.9-4.28(t, 3H), 5.7-6.05(d, J=15, 1H), 6. 49-7.5(m, 10H) | 412 413 |
| 87 | | 193-196 iso-PrOH | 1.0-1.5(d, 6H), 2.4(s, 8H), 2.86-3.25(d, 2H), 4.15(s, 1 H), 4.73-5.21(m, 1H), 5.62- 6.1(d, J=15, 1H), 6.45-7. 45(m, 10H) | 412 413 |
| 88 | | 173-178 iso-PrOH | 0.7-1.6(m, 7H), 2.45-2.6(m 8H), 3.32(d, 2H), 4.02(t, 2 H), 4.2(s, 1H), 6.0(d, J=15, 1H), 6.62(s, 2H), 6.95-7.38 (m, 9H) | 426 427 |
| 89 | | 169-172 AcOEt/ MeOH | 0.7-1.6(m, 7H), 2.45-2.6(m 8H), 3.32(d, 2H), 4.02(t, 2H), 4.2(s, 1H), 6.0(d, J=15 1H), 6.62(s, 2H), 6.95-7.3 8(m, 9H) | 426 427 |

| 化合物 No | 構造式 | 熔点 (°C) 再結晶 溶媒 | H' NMR | 質量 分析值 C/m/z EI/m/z |
|--------|---|---------------------------|---|------------------------------|
| 90 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2N3CCN(C3)CC(=O)OCC</chem> $\cdot 2\text{HCl}$ | 182-186 iso-PrOH | 1. 1-1.42(t, 3H), 2. 26(s, 3H), 2. 45(s, 8H), 3. 01-3. 35(d, 2H), 3. 95-4. 4(m, 3H), 5. 7-6. 11(d, J=15, 1H), 6. 65-7. 52(m, 10H) | 378 379 |
| 91 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)N3CCN(C3)CC(=O)OCC</chem> $\cdot 2\text{HCl}$ | 187-191 iso-PrOH | 1. 1-1. 5(t, 3H), 2. 41(s, 8H), 2. 82-3. 3(d, 2H), 3. 91-4. 35(q, 3H), 5. 7-6. 1(d, J=15, 1H), 6. 22-7. 64(m, 9H) | 400 401 |
| 92 | <chem>OC(=O)CN3CCN(C3)C4=CC=CC=C4</chem> $\cdot 2\text{HCl}$ | 104-111 MeOH | 2. 38(bs, 8H), 3. 12(d, 2H), 5. 22(bs, 1H), 5. 84(d, J=15, 1H), 6. 52-6. 88(m, 1H), 7. 12-7. 48(m, 9H) (DMSO-d ₆ +CDCl ₃) | 370 371 |
| 93 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2N3CCN(C3)CC(=O)OCC</chem> $\cdot 2\text{HCl}$ | --- | $[\alpha]_D = +6.6$ | 398 399 |
| 94 | <chem>CC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2N3CCN(C3)CC(=O)OCC</chem> $\cdot 2\text{HCl}$ | --- | $[\alpha]_D = -6.6$ | 398 399 |
| 95 | <chem>OC(=O)CN3CCN(C3)C4=CC=CC=C4</chem> $\cdot \text{CHCOOH}$ | 164-166 AcOEt/ MeOH | 1. 6(t, 3H), 2. 7(bs, 4H), 3. 25(bs, 4H), 4. 15(q, 2H), 4. 30(d, 2H), 4. 35(s, 1H), 6. 05(d, J=12, 1H), 6. 15(s, 2H), 6. 15-6. 5(m, 1H), 7. 05-7. 35(m, 9H) | 398 399 |

【0058】

【薬理試験】次に本発明化合物についての薬理試験方法およびその結果を示す。

試験例 1 : 受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 抑制作用

本試験は多田、奥村の方法[Tada, T. and Okumura, T.:

J. Immunol., 106, 1002-1011, 1971] に準じて行った。ウィスター系雄性ラット(体重150~200g)の背部皮内

4ヶ所に多田、奥村の方法に準じて作成した抗DNP-*Ascaris*血清の1000倍希釈液を0.05ml/siteに注射して受動的感作した。48時間後に、

DNP-Ascaris 0.25mgを含む0.5%E
vans blue生理食塩水溶液0.5ml/100 *50

* gを静脈内に無麻酔下に注射して反応を惹起した。40分後に頭部を強打し放血致死させた後、皮膚を剥離し、注射部位の漏出色素を抽出して定量した。なお、試験化合物は、反応惹起1時間前に経口投与した。抑制率は0.7%メチルセルロース水溶液を経口投与した場合をコントロールとして比較した。結果を表15に示す。表に示す如くいずれの化合物も化合物Aよりも強い作用を示した。なお、対照薬としたケトチフェンは文献記載と同程度の作用を示した。

【0059】

【表 14】

49

| 化合物 No | ラットPCA 抑制率(%) (10mg/kg-po) |
|-----------|----------------------------------|
| 2 | 78.1 |
| 3 | 93.6 |
| 4 | 81.0 |
| 5 | 92.4 |
| 6 | 81.5 |
| 7 | 81.2 |
| 8 | 76.6 |
| 9 | 70.4 |
| 10 | 71.1 |
| 11 | 82.3 |
| 12 | 77.2 |
| 13 | 74.1 |
| 16 | 70.8 |
| 17 | 72.5 |
| 18 | 75.2 |
| 19 | 81.3 |
| 22 | 87.3 |
| 23 | 78.5 |
| 24 | 74.0 |
| 26 | 85.5 |
| 28 | 90.5 |
| 34 | 70.9 |
| 35 | 91.4 |
| 43 | 93.6 |
| 44 | 70.0 |

50

| 化合物 No | ラットPCA 抑制率(%) (10mg/kg-po) |
|-----------|----------------------------------|
| 47 | 85.1 |
| 48 | 70.3 |
| 55 | 92.3 |
| 56 | 71.3 |
| 58 | 79.3 |
| 59 | 76.0 |
| 70 | 75.6 |
| 81 | 88.5 |
| 82 | 81.3 |
| 83 | 81.3 |
| 84 | 82.1 |
| 85 | 72.8 |
| 86 | 85.4 |
| 87 | 90.9 |
| 88 | 87.6 |
| 89 | 74.4 |
| 90 | 91.1 |
| 91 | 84.5 |
| 92 | 72.8 |
| 93 | 71.4 |
| 95 | 68.5 |
| 化合物 A | 68.3 |
| ケチフェン | 56.9-69.9 ★ |

【0060】試験例2:抗ヒスタミン作用
ハートレイ系雌性モルモット(体重500~650g)の頭部を強打し放血致死させた後、回盲部より約10~25cmの回腸を摘出し、長さ3cmの標本を作成した。その標本を95%O₂+5CO₂%混合ガス通気下のTyrode液(30±1℃)を満たしたマグナス管に0.5gの負荷をかけ懸垂した。約60分静置し、標本が安定した後ヒスタミン(3×10⁻⁷M)の単発適用をおこなった。

*た。収縮は等張性トランスジューサーを用い等張性に測定記録した。収縮が一定した後、試験化合物を3分間前処置し抑制作用を検討した。結果はEC₅₀値として示した。結果を表16に示す。表16に示す如くいずれの化合物も化合物Aおよび対照薬としたケチフェンよりも弱い抗ヒスタミン作用を示した。

【0061】
【表15】

51

| 化合物 No | 摘出回腸 抗His EC ₅₀ 値(M) |
|-----------|---------------------------------------|
| 2 | 1.9X10 ⁻⁷ |
| 3 | 2.6X10 ⁻⁷ |
| 4 | 9.7X10 ⁻⁷ |
| 5 | 9.0X10 ⁻⁷ |
| 6 | 1.7X10 ⁻⁶ |
| 7 | 5.7X10 ⁻⁶ |
| 9 | 3.1X10 ⁻⁵ |
| 11 | 3.5X10 ⁻⁵ |
| 12 | 3.5X10 ⁻⁵ |
| 14 | 6.0X10 ⁻⁷ |
| 15 | 1.2X10 ⁻⁶ |
| 16 | 2.8X10 ⁻⁷ |
| 17 | 5.8X10 ⁻⁷ |
| 19 | 1.0X10 ⁻⁶ |
| 23 | 1.3X10 ⁻⁶ |
| 24 | 3.7X10 ⁻⁷ |
| 26 | 1.2X10 ⁻⁶ |
| 27 | 3.5X10 ⁻⁶ |
| 28 | 3.5X10 ⁻⁶ |
| 30 | 2.6X10 ⁻⁶ |
| 31 | 1.9X10 ⁻⁶ |
| 34 | 5.4X10 ⁻⁷ |
| 35 | 1.2X10 ⁻⁶ |
| 37 | 4.2X10 ⁻⁷ |
| 39 | 5.2X10 ⁻⁷ |
| 43 | 1.5X10 ⁻⁶ |
| 56 | 3.1X10 ⁻⁶ |

52

| 化合物 No | 摘出回腸 抗His EC ₅₀ 値(M) |
|-----------|---------------------------------------|
| 58 | 1.3X10 ⁻⁶ |
| 60 | 2.9X10 ⁻⁶ |
| 64 | 1.1X10 ⁻⁶ |
| 66 | 7.4X10 ⁻⁷ |
| 67 | 1.4X10 ⁻⁶ |
| 68 | 2.9X10 ⁻⁷ |
| 69 | 1.5X10 ⁻⁶ |
| 70 | 9.5X10 ⁻⁷ |
| 71 | 5.8X10 ⁻⁷ |
| 72 | 6.4X10 ⁻⁷ |
| 73 | 1.9X10 ⁻⁶ |
| 74 | 5.5X10 ⁻⁶ |
| 75 | 1.5X10 ⁻⁶ |
| 77 | 7.9X10 ⁻⁷ |
| 78 | 3.4X10 ⁻⁷ |
| 79 | 4.5X10 ⁻⁶ |
| 80 | 2.4X10 ⁻⁶ |
| 81 | 4.4X10 ⁻⁷ |
| 83 | 7.8X10 ⁻⁷ |
| 87 | 1.1X10 ⁻⁶ |
| 92 | 1.1X10 ⁻⁶ |
| 93 | 5.0X10 ⁻⁶ |
| 94 | 2.7X10 ⁻⁶ |
| 化合物A | 9.5X10 ⁻⁶ |
| ケトチフェン | 4.0-5.5X10 ⁻⁶ |

【0062】試験例3:コンツェット&レスラー(Konzet & Rossler)法試験

ハートレイ系雌性モルモットに10% ovalbuminを腹腔内および皮下に1ml注射し感作した。感作約3週間後、モルモットをウレタンで麻酔し、側枝を有する気管カニューレを挿管し、人工呼吸器に連結した。gallamineの静注により不動化させ、人工呼吸を行なった。呼吸が安定した時点で抗原をチャレンジし、気道アナフィラキシス(IgG依存性ヒスタミン収縮)を誘発させ、その時の気道圧の変化を10分間にわたり*

*コンツェット&レスラー法で測定した。なお、試験化合物は抗原チャレンジの1時間前に経口投与した。結果は、溶媒を投与した感作モルモットにおける気道圧変化一時間曲線下面積を100%として薬物処置時の抑制率を%で表示した。結果を表17に示す。表17に示す如くいずれの化合物も化合物Aと同等かより優れた作用を示した。なお、対照薬としたケトチフェンは文献記載と同程度の作用を示した。

【0063】

【表16】

| 化合物 No | コンツェット & レスラー 抑制率(%) (10mg/kg-po) |
|-----------|--|
| 3 | 90.3 |
| 5 | 94.9 |
| 6 | 84.9 |
| 7 | 89.2 |
| 9 | 96.3 |
| 30 | 76.5 |
| 35 | 90.1 |

| 化合物 No | コンツェット & レスラー 抑制率(%) (10mg/kg-po) |
|-----------|--|
| 58 | 81.6 |
| 60 | 90.1 |
| 83 | 82.8 |
| 化合物A | 83.9 |
| ケトチフェン | 75.6★ |

★ : 30μg/kg-po

【0064】試験例4:毒性試験

一夜絶食させたICR系雄性マウス(体重25~35g)に試験化合物を経口投与し、24時間までの生死を判定※50

※した。結果は最小致死量で示した。結果を表18に示す。表18に示す如く何れの化合物も対照薬とした既存薬、ケトチフェンよりも低い毒性を示した。したがって、本発明化合物は極めて安全性の高い化合物類であ

り、医薬品として長期連用が可能である。

* * 【表17】

| 化合物 No | マウス急性毒性 最大無作用量 [致死量] (mg/kg-po) |
|-----------|--|
| 2 | [>500] |
| 3 | [>500] |
| 4 | [>500] |
| 5 | [>500] |
| 8 | [>500] |
| 10 | [>500] |
| 11 | [>500] |
| 26 | [>500] |
| 27 | [>500] |
| 33 | [>500] |
| 37 | [>500] |
| 39 | [>500] |
| 66 | [>1000] |

| 化合物 No | マウス急性毒性 最大無作用量 [致死量] (mg/kg-po) |
|-----------|--|
| 67 | [>1000] |
| 68 | [>1000] |
| 70 | [>1000] |
| 72 | [>1000] |
| 79 | [>1000] |
| 87 | [>500] |
| 88 | [>500] |
| 90 | [>500] |
| 化合物A | [>500] |
| ケチフェン | [500] |

【0065】

【発明の効果】本発明のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体〔I〕およびその付加塩は、種々のアレルギー作用に対する試験に於いて優れた効果を示す。また、本化合物の抗菌作用を黄色葡萄球菌等に付いて検討した結果、抗菌作用を有することが示された。アレルギー性疾患、特にアトピー性皮膚炎に於ける病状の進行は赤斑、掻痒、崩※

※壊、湿潤、感染、重症化と経過することが常とされるが、本発明のピペラジン不飽和脂肪酸誘導体〔I〕およびその付加塩は抗菌作用を合わせ持つことから、特に臨床上有用な薬剤となる。したがって、本発明化合物は抗ヒスタミン作用が弱いにも係わらず、優れた抗アレルギー作用および抗喘息作用を有し、且つ、低毒性であり、アレルギー疾患または喘息の治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

片内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 211/46

213/61

213/62

213/73

213/75

295/14

A

333/20

333/28

333/32

333/36

333/42

(72)発明者 川西 健司

大阪府大阪市旭区清水1-18-2

(72)発明者 盆子原 康子

大阪府茨木市三島町2 ローレルハイツ茨木1-808

(72)発明者 岩倉 文月

大阪府大阪市東淀川区豊里2-13-7 グランドハイツ大西406

(72)発明者 秋本 吉信

京都府久世郡久御山町栄3-1-15

(72)発明者 坂本 博彦

奈良県生駒郡斑鳩町目安766

(72)発明者 桜井 利実

奈良県奈良市西木辻町200-27 新谷ビル3F

(72)発明者 岳野 猛

大阪府高槻市芝生町1-24-2 サンハイム303号

(72)発明者 江田 昭英

岐阜県岐阜市福光東3-8-20

(72)発明者 永井 博弼
岐阜県岐阜市長良竜東町3-55